

MHR与慢性肾脏病心血管并发症的相关研究进展

康 雨

延安大学附属医院肾内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年7月23日; 录用日期: 2024年8月16日; 发布日期: 2024年8月27日

摘 要

近年来, 慢性肾脏病的患病人数逐渐升高, 心血管疾病是慢性肾脏病最常见并发症及首要死亡原因, 给人类健康带来了很大威胁。除了高血脂、糖尿病等传统危险因素外, 贫血、钙磷代谢失调、炎症等对心血管意外的发生也有一定的影响。单核细胞数与高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)是反映炎症和氧化应激的一项新指标。本文将对MHR对慢性肾病心血管并发症的相关研究进行综述。

关键词

MHR, 慢性肾脏病, 心血管并发症

Research Progress on MHR and Cardiovascular Complications of Chronic Kidney Disease

Kang Yu

Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 23rd, 2024; accepted: Aug. 16th, 2024; published: Aug. 27th, 2024

Abstract

In recent years, the number of people with chronic kidney disease (CKD) has gradually increased, and cardiovascular disease is the most common complication and leading cause of death from CKD, which poses a great threat to human health. In addition to traditional risk factors such as hyperlipidemia, diabetes, etc., anemia, calcium and phosphorus metabolism disorders, and inflamma-

tion also have a certain impact on the occurrence of cardiovascular accidents. The ratio of monocyte count to HDL cholesterol (MHR) is a novel indicator of response to inflammation and oxidative stress. This article will review the relevant studies on the effects of MHR on cardiovascular complications of chronic kidney disease.

Keywords

Monocyte to HDL Cholesterol Ratio, Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Complications

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾脏病是指各种原因导致的肾脏结构或功能异常时间大于 3 个月。近年来, CKD 患病率逐渐升高, 成为世界公共卫生问题[1], 美国肾病数据系统(USR D)的数据显示, CKD 患者 CVD 的发生率是普通人的 10~30 倍, CVD 病死率占 CKD 全部死因的 50% [2], 英国流行病学调查亦显示, 因 CVD 死亡的 CKD 患者占 46% [3]。

微炎症状态是多种因素导致的单核巨噬细胞系统被激活引起的一种病理损伤, 通常表现为体内炎症指标持续升高, 在 CKD 患者中较为常见, 同时炎症反应在心血管疾病的发生发展中也起着关键的作用[4]。单核细胞可促进炎症因子分泌, 介导炎症应答, 高密度脂蛋白作用于单核细胞可抑制炎症反应, MHR 作为一种新发现的潜在的炎性标志物, 是促进炎症反应和抑制炎症反应的综合指标, 较单一指标更具有优势, 是近年来研究的热点, 已有大量研究证实, 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值可作为 CVD 的实用、经济、高预测性、反映动态炎症趋势的标志物[5]。

2. MHR 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种动脉慢性炎症性疾病, 其特征是脂质成分和巨噬细胞堆积形成斑块, 单核细胞的激活是启动动脉粥样硬化进程的重要一步。单核细胞与激活血管内皮发生相互作用, 促使黏附分子及促炎因子表达, 激发炎症瀑布反应, 诱导单核细胞分化为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬氧化的低密度脂蛋白后分化形成脂质泡沫, 启动动脉粥样硬化。而 HDL-C 促进细胞内胆固醇逆转运, HDL-C 还可以通过以下几种途径直接或间接作用于单核细胞来抑制炎症反应: HDL-C 抑制单核细胞的 CD11b 激活产生抗炎作用; HDL-C 通过抑制 MCP-1 的表达来抑制单核细胞的趋化作用; HDL-C 通过抑制内皮细胞黏附分子的表达来抑制动脉壁单核细胞的募集。因此, HDL-C 升高能抵抗炎症及氧化应激反应。MHR 与机体炎性状态密切相关, 反映了机体致动脉硬化与抗动脉硬化平衡。

Kanby M [6]等在一项针对慢性肾脏病(CKD)患者的观察性队列研究中发现, 在透析前 CKD 患者中, 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值随着 eGFR 的降低而升高, 并首次报告了 MHR 增加与更差的心血管状况横断面相关, 并作为随访期间主要心血管事件的独立预测因素出现。

Gensini 评分系统是一种用于评价冠脉病变严重程度的广泛使用的系统, 作为定量评价冠状动脉病变程度的依据, 将各个部位的病变程度乘以相应的权重系数, 所得数值相加, 最终计算得出 Gensini 评分, 病变程度越重, Gensini 评分越高。Cetin 等[7]发现, MHR 的水平会伴随 Gensini 评分的增高而升高, Gensini

评分会因为冠状动脉的病变严重而增高,由此可以推断出 MHR 可以作为评估冠状动脉病变情况的一种新的生物学指标。

急性 STEMI 背后的主要病理生理学是动脉粥样硬化斑块破裂。既往研究表明,在 CKD 患者、心房颤动患者[8]和 ACS 患者中,高入院 MHR 与较差的心血管结局有关[9]-[12]。Villanueva DLE [13]等研究发现,MHR 与接受初次 PCI 的 STEMI 患者院内全因死亡率相关,入院时 MHR 值越高,院内 MACE 发生率越高。

3. MHR 与心力衰竭

心力衰竭患者经常同时患有 CKD [14]。一项大型荟萃分析表明,大约一半(49%)的心力衰竭患者患有 CKD [15]。在美国的一项大型人群研究中,CKD 患者的心力衰竭发生率为 18/1000 人/年[16]。随着肾功能下降,心力衰竭的患病率更高,大约 44%的透析患者患有心力衰竭,其中一半射血分数降低的心力衰竭和 CKD 患者的预后较差,并随着肾功能恶化而恶化,死亡率更高。心力衰竭患者 CKD 的进展可能比无 AKI 的非心力衰竭患者更快[17]。在单核细胞/高密度脂蛋白比值与血液透析患者心血管事件的相关性研究中发现,MHR 是血液透析患者心血管事件的独立危险因素,MHR 与白细胞计数是血液透析患者全身炎症的反映,且 MHR 比 NLR、MLR 对血液透析患者心血管事件的评估更为敏感,可以用来预测心血管事件的发生[18]。有研究者通过对 98 名心衰患者与 75 名健康体检者对比发现:MHR 对心衰有预测价值,MHR 联合 BNP 对心衰的预测价值要高于单独的 BNP [19]。衡水市人民医院通过对经治疗缓解后出院的 85 例重症心力衰竭患者随访 6 个月研究发现,入院 24 h 内及出院前 1 d,死亡组 NLR (8.67 ± 1.12 、 8.11 ± 1.06)、MHR (0.96 ± 0.04 、 0.89 ± 0.03)及血清 sST2 [(68.42 ± 8.47)、(66.75 ± 7.06) $\mu\text{g/L}$]、NT-proBNP [($9\ 809.01 \pm 864.52$)、($9\ 517.35 \pm 364.85$) $\mu\text{g/L}$]水平均高于生存组[NLR (5.52 ± 1.37)、(4.12 ± 0.98), MHR (0.78 ± 0.02)、(0.62 ± 0.01), sST2 (62.63 ± 6.96)、(57.82 ± 4.19) $\mu\text{g/L}$, NT-proBNP ($9\ 259.83 \pm 585.68$)、($4\ 975.26 \pm 322.47$) $\mu\text{g/L}$] ($P < 0.05$),提示随着 NLR、MHR 及血清 sST2 水平增高,重症心衰患者短期死亡风险也随之增加,将三者联合检测对重症心力衰竭患者短期死亡预测价值更高[20]。

4. MHR 与左心室肥厚

左心室肥厚(Left Ventricular Hypertrophy, LVH)被认为是心血管事件死亡的独立预测因子,早期识别 LVH 发生对防治 CKD 患者心血管事件至关重要。关于 MHR 与 LVH 相关的研究较少,在一项纳入 500 例 CKD 患者研究中显示,随着 CKD 分期增加,左心室后壁厚度、左心室肥厚呈上升趋势,高密度脂蛋白呈下降趋势,采用独立样本 T 检验对比 LVH 组和非 LVH 组,结果显示 MHR、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、单核细胞差异均有统计学意义(P 值 < 0.05),结果表明,检测 MHR 可以预测慢性肾脏病合并左心室肥厚[21]。来自郑州大学的一项研究表明,随着肾功能的减退,MHR、左心室质量分数(Left Ventricular Mass Index, LVMI)、LVH 比例逐渐升高。与低水平 MHR 组相比,高水平 MHR 组左心室舒张末期内径(Left Ventricular End Diastolic Dimension, LVEDD)、左心室后壁厚度(Left Ventricular Posterior Wall Thickness, LVPWT)、室间隔厚度(Interventricular Septum Thickness, IVST)、LVMI、LVH 比例较高[22]。也有研究证明,比起健康人群,MHD 患者存在低水平的炎症状态,可以认为 MHR 有可能替代 CRP 等常规炎症指标来预测 MHD 患者 LVH 的发生[23]。

不良心脏重塑(AR)的定义基于心肌梗死后 6 个月左心室舒张末期容积增加 $\geq 12\%$ 。Eyyupkoca F [24]等人在调查 MHR 在心肌梗死后心脏重塑中的作用的的研究中发现,发生 AR 的患者的入院 MHR 值更高,在有和没有 AR 的患者中检测到 MHR 与梗死大小呈正相关,还确定 MHR 是 AR 的独立预测因子,在预测 AR 方面比 WHR 和 NHR 具有更好的诊断性能。Suzuki 等人[25]认为,心房颤动患者循环中的 CD14++CD16+

细胞数量更高,这可能与左心房重塑有关。Canpolat *et al.* [26]认为 MHR 可能是左心房重塑的重要标志物。

5. MHR 与高血压

高血压是一种慢性炎症性疾病,与左室肥厚、心力衰竭、脑卒中等疾病密切相关,包括单核细胞和巨噬细胞等内的细胞成分作为一种炎症指标,在高血压病的发生和发展中都起着核心作用。炎症可导致内皮损伤,增加多种有害物质的粘附和单核吞噬细胞向血管壁的募集,促使血管平滑肌细胞的增殖、运动和分化,从而诱导血管壁的结构和功能改变,如增厚、硬化和弹性降低,导致血压升高[27]。炎症、氧化应激(OS)和顽固性高血压(RH)是慢性肾脏病的常见特征,导致心血管疾病死亡的风险更高。最近,MHR 已成为炎症和 OS 的潜在标志物,已被证明与 CKD 相关。Gembillo G [28]等人在对 214 例 CKD 和动脉高血压患者进行了回顾性研究,研究发现,与非 RH 患者相比,RH 患者的 MHR 显著更高,MHR 与 CKD 患者使用多种抗高血压治疗和顽固性高血压有关,对实施适当治疗策略有一定参考。我国有学者选取了 6632 位人群,采用单因素和多因素 logistic 分析、平滑函数分析、阈值饱和效应分析和亚组分析等不同方法考察 MHR 与高血压的关系。结果显示,MHR 与高血压呈正相关(比值比[OR] = 1.10,95%置信区间[CI]: 1.08~1.12, $P < 0.001$)。最小校正模型和完全校正模型仍存在正相关(OR = 1.08,95% CI: 1.06~1.10, $P < 0.001$; OR = 1.07,95% CI: 1.05~1.10, $P < 0.001$)。广义加性模型的平滑函数分析显示,在所有 MHR 数据中,MHR 与高血压之间存在连续的正线性关联(OR = 1.07,95% CI: 1.05~1.10, $P < 0.001$)。亚组分析显示,不同亚组间正相关呈同质性,结果表明,MHR 与高血压之间存在连续的正线性关系[29]。Aydin 等人选取了 275 名 PHT 患者和 91 名健康对照者,在 PHT 患者中,尿蛋白水平与单核细胞数呈正相关,和 MHR、高密度脂蛋白胆固醇水平呈负相关,该研究首次报告了原发性高血压患者的 MHR 高于健康对照组[30]。

6. 结语

综上所述,MHR 作为近几年新发现的炎症指标,具有实用、高预测性、非侵入方式获取等特点,且具有经济优势,可减轻经济负担,这对于不同人群 CVD 等的早期预防,降低人群 CVD 患病率及死亡率均有益处,进而提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Liyanage, T., Toyama, T., Hockham, C., Ninomiya, T., Perkovic, V., Woodward, M., *et al.* (2022) Prevalence of Chronic Kidney Disease in Asia: A Systematic Review and Analysis. *BMJ Global Health*, 7, e007525. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007525>
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2004) State Specific Trends in Chronic Kidney Failure United States 1990-2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 53, 918-920.
- [3] Drey, N., Roderick, P., Mullee, M. and Rogerson, M. (2003) A Population-Based Study of the Incidence and Outcomes of Diagnosed Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 42, 677-684. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00916-8](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00916-8)
- [4] 呼延逸然, 鲍苗, 鲁滢新, 李振江, 朱燕亭. SphK1 和微炎症状态在慢性肾脏病中的作用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8174-8180.
- [5] Ganjali, S., Gotto, A.M., Ruscica, M., Atkin, S.L., Butler, A.E., Banach, M., *et al.* (2018) Monocyte-to-HDL-Cholesterol Ratio as a Prognostic Marker in Cardiovascular Diseases. *Journal of Cellular Physiology*, 233, 9237-9246. <https://doi.org/10.1002/jcp.27028>
- [6] Kanbay, M., Solak, Y., Unal, H.U., Kurt, Y.G., Gok, M., Cetinkaya, H., *et al.* (2014) Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *International Urology and Nephrology*, 46, 1619-1625. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0730-1>
- [7] Cetin, M.S., Ozcan Cetin, E.H., Kalender, E., Aydin, S., Topaloglu, S., Kisacik, H.L., *et al.* (2016) Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in

- Acute Coronary Syndrome. *Heart, Lung and Circulation*, **25**, 1077-1086. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.023>
- [8] Canpolat, U., Aytemir, K., Yorgun, H., Şahiner, L., Kaya, E.B., Çay, S., *et al.* (2015) The Role of Preprocedural Monocyte-to-High-Density Lipoprotein Ratio in Prediction of Atrial Fibrillation Recurrence after Cryoballoon-Based Catheter Ablation. *EP Europace*, **17**, 1807-1815. <https://doi.org/10.1093/europace/euu291>
 - [9] Cetin, M.S., Ozcan Cetin, E.H., Kalender, E., Aydin, S., Topaloglu, S., Kisacik, H.L., *et al.* (2016) Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart, Lung and Circulation*, **25**, 1077-1086. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.023>
 - [10] Karataş, M.B., Çanga, Y., Özcan, K.S., *et al.* (2015) Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio as a New Prognostic Marker in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Emergency Medicine*, **34**, 240-244.
 - [11] Açıkgöz, S.A., Açıkgöz, E., Şensoy, B., *et al.* (2016) Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is Predictive of In-Hospital and Five-Year Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology Journal*, **23**, 505-512.
 - [12] Çiçek, G., Kundi, H., Bozbay, M., Yayla, C. and Uyarel, H. (2016) The Relationship between Admission Monocyte HDL-C Ratio with Short-Term and Long-Term Mortality among STEMI Patients Treated with Successful Primary PCI. *Coronary Artery Disease*, **27**, 176-184. <https://doi.org/10.1097/mca.0000000000000343>
 - [13] Villanueva, D.L.E., Tiongson, M.D., Ramos, J.D. and Llanes, E.J. (2020) Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio (MHR) as a Predictor of Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) among ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *Lipids in Health and Disease*, **19**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01242-6>
 - [14] House, A.A., Wanner, C., Sarnak, M.J., Piña, I.L., McIntyre, C.W., Komenda, P., *et al.* (2019) Heart Failure in Chronic Kidney Disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, **95**, 1304-1317. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>
 - [15] Damman, K., Valente, M.A.E., Voors, A.A., O'Connor, C.M., van Veldhuisen, D.J. and Hillege, H.L. (2013) Renal Impairment, Worsening Renal Function, and Outcome in Patients with Heart Failure: An Updated Meta-Analysis. *European Heart Journal*, **35**, 455-469. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz386>
 - [16] Kottgen, A., Russell, S.D., Loehr, L.R., Crainiceanu, C.M., Rosamond, W.D., Chang, P.P., *et al.* (2007) Reduced Kidney Function as a Risk Factor for Incident Heart Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1307-1315. <https://doi.org/10.1681/asn.2006101159>
 - [17] Packer, M., Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S.J., Carson, P., *et al.* (2020) Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1413-1424. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>
 - [18] 张楠. 单核细胞/高密度脂蛋白比值与血液透析患者心血管事件的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
 - [19] 赵伊合帕莱姆·依拉木. 单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)与心力衰竭的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
 - [20] 李娜, 张羽, 齐晓瑜, 等. 重症心力衰竭患者血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白水平及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(3): 259-262.
 - [21] 张静. MHR、CHR 与慢性肾脏病合并左心室肥厚的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2023.
 - [22] 吴美豪. 单核细胞/高密度脂蛋白比值与慢性肾脏病左心室肥厚及肾功能进展的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.
 - [23] 宋鑫. MLR、MHR、FAR 与 MHD 患者营养不良和左心室肥厚的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 烟台: 滨州医学院, 2021.
 - [24] Eyyupkoca, F., Yildirim, O., Sivri, S., Ali-Felekoglu, M., Demirtas, B., Sait-Altintas, M., *et al.* (2022) Admission Monocyte/HDL Ratio Predicts Adverse Cardiac Remodeling after ST-Elevation Myocardial Infarction. *Revista de Investigación Clínica*, **74**, 104-112. <https://doi.org/10.24875/ric.21000599>
 - [25] Suzuki, A., Fukuzawa, K., Yamashita, T., Yoshida, A., Sasaki, N., Emoto, T., *et al.* (2016) Circulating Intermediate CD14⁺⁺CD16⁺monocytes Are Increased in Patients with Atrial Fibrillation and Reflect the Functional Remodelling of the Left Atrium. *EP Europace*, **19**, 40-47. <https://doi.org/10.1093/europace/euv422>
 - [26] Banerjee, D., Rosano, G. and Herzog, C.A. (2021) Management of Heart Failure Patient with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 1131-1139. <https://doi.org/10.2215/cjn.14180920>
 - [27] Xiao, L. and Harrison, D.G. (2020) Inflammation in Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, **36**, 635-647. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.01.013>

-
- [28] Gembillo, G., Siligato, R., Cernaro, V., Satta, E., Conti, G., Salvo, A., *et al.* (2021) Monocyte to HDL Ratio: A Novel Marker of Resistant Hypertension in CKD Patients. *International Urology and Nephrology*, **54**, 395-403. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02904-9>
- [29] Zhou, Y., Dan, H., Bai, L., Jia, L., Lu, B., Gu, G., *et al.* (2022) Continuous Positive Linear Association between the Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Hypertension: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Hypertension*, **2022**, Article ID: 8501726. <https://doi.org/10.1155/2022/8501726>
- [30] Aydin, E., Ates, I., Fettah Arikan, M., Yilmaz, N. and Dede, F. (2017) The Ratio of Monocyte Frequency to HDL Cholesterol Level as a Predictor of Asymptomatic Organ Damage in Patients with Primary Hypertension. *Hypertension Research*, **40**, 758-764. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.36>